



**LEPTIC**  
chobet®  
clonazepam  
Comprimidos

**LEPTIC**  
chobet®  
clonazepam 0,5 mg  
comprimidos

**LEPTIC**  
chobet®  
clonazepam 2 mg  
comprimidos

**Fórmula:**

Cada comprimido contiene:

Clonazepam ..... 0,5 mg

Excipientes:

Primojel..... 4,80 mg

Avicel PH 200 ..... 77,70 mg

Estearato de Magnesio..... 1,60 mg

Lactosa Tableta..... 75,00 mg

Anhídrido Silícico Coloidal ..... 0,40 mg

**Fórmula:**

Cada comprimido contiene:

Clonazepam ..... 2,00 mg

Excipientes:

Primojel..... 4,80 mg

Avicel PH 200 ..... 76,08 mg

Estearato de Magnesio..... 1,60 mg

Lactosa Tableta..... 75,00 mg

Anhídrido Silícico Coloidal ..... 0,40 mg

Oxido de Hierro Amarillo.....0,12 mg

**Acción Terapéutica:**

Anticonvulsivante. Ansiofílico.

**Indicaciones:**

Tratamiento, solo o asociado, del síndrome de Lennox-Gastaut (variante Petit Mal), y de las crisis akinéticas y mioclónicas. Pacientes con Petit Mal que no han respondido a las succinimidas.

Trastorno de angustia (panic disorder) con o sin agorafobia (DSM IV).

**Características Farmacológicas****Acción Farmacológica:**

El mecanismo preciso por el cual el clonazepam ejerce su acción anticonvulsivante y antipánico permanece desconocido, si bien se cree que tales efectos se deben fundamentalmente a la inhibición posináptica mediada por el GABA (ácido gamma-aminobutírico). Las convulsiones producidas en roedores por pentilentetrazol y, en menor medida, por estimulación eléctrica, son antagonizadas, al igual que las convulsiones producidas por estimulación por la luz en mandriles. También se produce un efecto de amansamiento en primates agresivos, debilidad muscular e hipnosis. En humanos, el clonazepam puede producir la supresión de la descarga de espigas y ondas en las crisis de ausencia (petit-mal) y disminuye la frecuencia, amplitud y duración de una gran variedad de descargas en convulsiones motoras menores.

**Farmacocinética:**

El clonazepam se absorbe rápidamente luego de su administración oral. Su biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 90%. Las máximas concentraciones plasmáticas se alcanzan entre 1 y 4 horas, luego de su administración oral. El clonazepam se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 85%. El fármaco es extensamente metabolizado y menos del 2% aparece excretado sin modificaciones en orina. La biotransformación consiste principalmente en la reducción del grupo 7-nitro a un 4-amino derivado. Este derivado puede sufrir acetilación, hidroxilación o glucuronización. El citocromo P450, incluyendo CYP 3A, cumpliría un rol importante en la reducción y oxidación del clonazepam.

La vida media de eliminación del clonazepam es de 30 a 40 horas. Dentro del rango de dosis, este fármaco tiene una cinética lineal.

No existe evidencia de que el clonazepam induzca su propio metabolismo o el de otras drogas.

**Posología:****Trastornos convulsivos**

**Adultos:** La dosis inicial para adultos no deberá exceder 1,5 mg/día divididos en tres tomas. La dosis puede aumentarse con incrementos de 0,5 mg a 1 mg cada tres días, hasta un control adecuado de las crisis o hasta que los efectos adversos impidan aumentos posteriores. La dosis de mantenimiento deberá ajustarse en forma individual en cada paciente, dependiendo de la respuesta. La dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

El uso de múltiples anticonvulsivantes puede resultar en un aumento de los efectos depresores del SNC. Deberá tenerse esto en cuenta al agregar clonazepam a un régimen anticonvulsivante preexistente.

**Niños:** Con el objeto de minimizar la sedación, la dosis inicial en niños (de hasta 10 años o hasta 30 kg de peso) será entre 0,01 y 0,03 mg/kg/día sin exceder la dosis de 0,05 mg/kg/día administrado en 2 o 3 tomas diarias. La dosis deberá aumentarse en no más de 0,25 a 0,5 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso, o hasta que las crisis sean controladas o que la aparición de efectos adversos impida aumentos de dosis posteriores. En la medida que sea posible, la dosis diaria deberá dividirse en tres tomas equivalentes. Si el fármaco no pudiera administrarse en tres dosis equivalentes, la dosis mayor deberá administrarse antes de acostarse.

**Pacientes geriátricos:** No hay experiencias con ensayos clínicos con Leptic Chobet en pacientes con trastorno convulsivo de 65 años de edad y mayores. Por lo general, los pacientes ancianos deben tratarse con bajas dosis de Leptic Chobet y observarse cuidadosamente.

**Trastorno de angustia (panic disorder)**

**Adultos:** La dosis inicial para adultos es de 0,25 mg dos veces al día. El incremento hasta la dosis óptima (1 mg para la mayoría de los pacientes) debe realizarse luego de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg diario surge de los resultados de un estudio de dosis fijas, en el cual dosis de 2, 3 y 4 mg diarios fueron menos efectivas que 1 mg diario y se asocia con una mayor incidencia de efectos adversos. De

todos modos, algunos pacientes pueden beneficiarse con dosis de hasta un máximo de 4 mg diarios, en cuyo caso los aumentos de dosis deberán realizarse con incrementos de 0,125 a 0,25 mg 2 veces al día cada 3 días hasta que se controle el trastorno de pánico o hasta que la aparición de efectos adversos impida aumentos subsiguientes. Con el fin de disminuir la somnolencia, es aconsejable la administración de la dosis mayor al acostarse. El tratamiento deberá discontinuarse en forma gradual, con un descenso de 0,125 mg 2 veces al día cada 3 días, hasta que el fármaco sea completamente suspendido.

No existe evidencia que avale cual debe ser la duración del tratamiento, por lo tanto, el médico tratante deberá evaluar en forma periódica a aquellos pacientes a los cuales decidiera administrarles el fármaco durante largos períodos de tiempo.

**Niños:** No existe experiencia clínica en menores de 18 años.

**Pacientes geriátricos:** No hay experiencias con ensayos clínicos con Leptic Chobet en pacientes con desórdenes de pánico de 65 años de edad y mayores. Por lo general, los pacientes ancianos deben tratarse con bajas dosis de Leptic Chobet y observarse cuidadosamente.

**Para todas las indicaciones:**

**Pacientes con deterioro renal:** los metabolitos del clonazepam se excretan a nivel renal. Para evitar su excesiva acumulación, deberá tenerse precaución al administrar este fármaco a pacientes con deterioro renal.

**Pacientes con trastornos hepáticos:** debido a que el clonazepam se metaboliza en el hígado, es posible que las enfermedades hepáticas perjudiquen su eliminación. Por lo tanto se deberán tomar precauciones antes de administrar clonazepam a estos grupos de pacientes.

**Precauciones:****Generales:**

**Empeoramiento de las crisis:** cuando se emplee clonazepam en pacientes en los cuales coexisten diferentes tipos de crisis, este fármaco puede precipitar o empeorar la aparición de crisis tónico-clónicas generalizadas. Esto puede requerir la adición de otro anticonvulsivante o un aumento de dosis. El uso en forma concomitante de valproato con clonazepam puede inducir un "estado de ausencia".

Se han observado las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

**Supresión abrupta de la medicación:** la supresión abrupta de clonazepam, sobre todo en aquellos pacientes que venían recibiendo tratamiento desde largo tiempo y con altas dosis, puede precipitar un estado de mal epiléptico. Por lo tanto, cuando se plantee la suspensión del tratamiento, ésta deberá realizarse en forma gradual. Mientras se va discontinuando la administración de clonazepam, es conveniente agregar al tratamiento otro fármaco anticonvulsivante.

**Hipersecreción salival:** el clonazepam puede producir hipersalivación. Se deberá tener en cuenta este hecho antes de administrar el fármaco a pacientes con dificultades para controlar las secreciones. A causa de ello, y de la posibilidad de causar depresión respiratoria, Leptic Chobet deberá usarse con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas o trastornos de la deglución.

**Contraindicaciones:**

El clonazepam no deberá utilizarse en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas, ni en pacientes con evidencias clínicas o bioquímicas de enfermedad hepática significativa. Se podrá utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que se encuentren recibiendo una terapéutica adecuada, pero está contraindicado en los casos de glaucoma de ángulo estrecho. Miastenia gravis. Embarazo y lactancia.

**Advertencias**

**NO SE DEBE UTILIZAR COMO ANSIOLITICO EN MENORES DE 18 AÑOS.**

Los pacientes que reciben clonazepam deben ser advertidos que este producto puede reducir el nivel de alerta, por lo que no deben operar maquinarias riesgosas o manejar vehículos; también deberán ser advertidos acerca de que el efecto depresor sobre el SNC puede ser potenciado por el uso de alcohol u otras drogas depresoras del SNC. Pueden presentarse síntomas de abstinencia si se suspende la administración de clonazepam en forma brusca.

**Abuso y dependencia**

**Dependencia física y psíquica:** luego de la discontinuación abrupta del clonazepam pueden presentarse síntomas de abstinencia similares a los producidos por la suspensión de sustancias tales como barbitúricos y alcohol (convulsiones, psicosis, alucinaciones, desórdenes de conducta, temblor, calambres, espasmos abdominales y musculares). Los síntomas de supresión más graves por lo general se han limitado a aquellos pacientes que recibieron dosis excesivas durante un largo período. Por lo general se han reportado síntomas de carencia más leves (por ej. disforia e insomnio) luego de la discontinuación abrupta de las benzodiazepinas administradas a nivel terapéutico durante varios meses. En consecuencia, luego de un tratamiento extenso, debe evitarse la discontinuación abrupta, y debe seguirse un esquema gradual (ver "Precauciones").

El Tratamiento con benzodiazepinas tales como el clonazepam deberá vigilarse estrictamente en pacientes con antecedentes de alcoholismo, drogadicción, trastornos de la personalidad u otra enfermedad psiquiátrica seria.

**Interacciones medicamentosas****Efectos del clonazepam sobre el metabolismo de otras drogas**

El clonazepam no parece alterar la farmacocinética de drogas tales como carbamazepina, o fenobarbital. Con la administración simultánea de clonazepam y fenitoína o primidona, se ha observado ocasionalmente aumento de las concentraciones séricas de estos dos últimos fármacos.

**Efectos de otras drogas sobre la farmacocinética del clonazepam**

La ranitidina y la propanolol, agentes que disminuyen la acidez gástrica, no alteran en gran medida la farmacocinética del clonazepam. La fluoxetina tampoco afecta la farmacocinética de la droga.

Los inductores del citocromo P 450, tales como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, producen una disminución de aproximadamente el 30% en los niveles plasmáticos de clonazepam.

Si bien no existen estudios clínicos realizados, teniendo en cuenta la participación del CYP3A en el metabolismo del clonazepam; inhibidores de este sistema enzimático, principalmente los fármacos antifúngicos, deberán emplearse con precaución en pacientes tratados con clonazepam.

**Interacciones farmacodinámicas**

Leptic Chobet puede administrarse simultáneamente con otros, uno o más, fármacos antiepilépticos, pero el agregado de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa

valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (ej.: sedación, apatía). La administración simultánea de Leptic Chobet y otros fármacos de acción central puede dar lugar a una potenciación del efecto depresor del S.N.C. Igual sucede con el alcohol.

#### **Pruebas de laboratorio durante los tratamientos a largo plazo**

Se recomienda efectuar periódicamente recuentos sanguíneos y pruebas de función hepática durante el tratamiento prolongado con clonazepam.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogénesis con clonazepam.

La información disponible en la actualidad no es suficiente para determinar el potencial genotóxico del clonazepam.

#### **Embarazo**

Los efectos del clonazepam en el embarazo humano son desconocidos.

Existen estudios recientes que sugieren una asociación entre el uso de drogas anticonvulsivantes por mujeres con epilepsia y una elevada incidencia de defectos de nacimiento en hijos de esas mujeres. La información más extensiva se relaciona con la fenilhidantoina y el fenobarbital, que son los anticonvulsivantes más comúnmente prescritos. Otros informes menos sistemáticos sugieren una posible asociación similar con el empleo de todas las drogas anticonvulsivantes conocidas. Los informes que sugieren una elevada incidencia de defectos de nacimiento en hijos de mujeres tratadas con drogas antiépilépticas no se han considerado adecuados como prueba definitiva de una relación causa efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos apropiados sobre la teratogenicidad de la droga en humanos; otros factores como el genético o la condición epiléptica, pueden ser más importantes que la terapéutica con la droga misma para originar defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres sometidas a medicación anticonvulsiva dan a luz niños normales.

Es importante destacar que los anticonvulsivantes no deben discontinuarse en pacientes a los que se les administra medicación para prevenir convulsiones, debido a la gran posibilidad de precipitar estados epilépticos con hipoxia concurrente y amenaza para su vida. En los casos individuales donde la severidad y frecuencia de las convulsiones sean tales que la supresión de la medicación no impone una amenaza seria al paciente, la discontinuación del fármaco puede ser considerada previamente o durante el embarazo aunque no puede decirse con seguridad que aún convulsiones moderadas no representan riesgo para el desarrollo del embrión o del feto.

Estas consideraciones deberán sopesarse en la consulta o el tratamiento de mujeres epilépticas que sean parturientas potenciales.

El empleo de clonazepam en mujeres con potencial reproductor se deberá considerar sólo cuando la situación clínica garantice el riesgo.

Consideraciones generales acerca del uso de benzodiazepinas en el embarazo: diversos estudios han sugerido un riesgo aumentado de aparición de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas. También puede haber un riesgo aumentado de complicaciones no teratogénicas asociadas al uso de benzodiazepinas durante el embarazo. Existen reportes de flacidez neonatal, dificultades respiratorias y de alimentación, e hipotermia en niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas durante los últimos meses del embarazo. Además, niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas corren el riesgo de desarrollar un síndrome de abstinencia en el período postnatal.

#### **Trabajo de parto y parto**

El efecto del clonazepam en el trabajo de parto y parto no ha sido específicamente estudiado. De todos modos se han comunicado complicaciones en niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas en el último período del embarazo, incluyendo síntomas de exposición a las mismas, así como síntomas de abstinencia.

#### **Lactancia**

El clonazepam está contraindicado en la lactancia. Solo en el caso que el médico considere estrictamente necesaria su utilización, como anticonvulsivante, suspenderá la lactancia.

#### **Reacciones adversas**

##### **Pacientes tratados con clonazepam debido a trastornos convulsivos:**

Los efectos colaterales más frecuentes del clonazepam están referidos a la depresión del SNC. La experiencia ha demostrado que la somnolencia ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes y la ataxia en alrededor del 30%. En algunos casos estas incidencias pueden disminuir con el tiempo. Se han observado problemas de comportamiento en aproximadamente el 25% de los pacientes.

Otras reacciones adversas, enumeradas por sistema, son las siguientes:

**Sistema nervioso central y periférico:** Somnolencia, vértigo, coordinación anormal, ataxia, disartria.

**Psiquiátricas:** Depresión, disturbios de la memoria, nerviosismo, habilidad intelectual reducida, labilidad emocional, disminución de la libido, confusión, amnesia, alucinaciones, histeria, insomnio, psicosis, tentativas de suicidio (es más probable que ocurran estos efectos en pacientes con historia de disturbios psiquiátricos). Se han observado las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, disturbios en el sueño, pesadillas y sueños vívidos.

**Neurológicas:** mareos, movimientos, oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopia, nistagmo, depresión respiratoria, temblor, vértigo, apariencia de "mirada fija", hemiparesia, hipotonía, disartria y cefalea.

**Psiquiátricas:** obnubilación, disminución de la capacidad de concentración, confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, insomnio, disminución de la libido, psicosis, intento de suicidio (los efectos sobre el comportamiento se asemejan a los que se presentan en pacientes con trastornos psiquiátricos). Se han observado las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, disturbios en el sueño, pesadillas y sueños vívidos.

**Respiratorias:** congestión torácica, rinorrea, depresión respiratoria, hipersecreción de vías respiratorias superiores.

**Cardiovasculares:** palpitaciones.

**Dermatológicas:** urticaria, prurito, exantema, alopecia, hirsutismo, erupciones cutáneas, edema facial y detubillo.

**Gastrointestinales:** anorexia, constipación, diarrea, sequedad bucal, encopresis, gastritis, hepatomegalia, aumento de apetito, náuseas, llagas gingivales.

**Genitourinarias:** disuria, enuresis, nocturia, retención urinaria, dismenorrea.

**Musculoesqueléticas:** hipotonía o debilidad muscular, dolor.

**Misceláneas:** deshidratación, deterioro general, fiebre, linfadenopatía, pérdida o ganancia de peso.

**Hematopoyéticas:** anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

**Hepáticas:** hepatomegalia, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina.

#### **Pacientes tratados con clonazepam debido a trastorno de pánico:**

La incidencia de suspensión del tratamiento debido a eventos adversos asociados al uso de clonazepam fue del 17% en comparación con el 9% registrado en el grupo de pacientes que recibieron placebo en los ensayos de 6 y 9 semanas de duración. Los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia (≥ 1%) asociados con discontinuación y a una tasa de al menos el doble que la registrada en el grupo tratado con placebo fueron: somnolencia, depresión, mareos, nerviosismo, ataxia, disminución de la capacidad intelectual.

Los eventos adversos reportados en el 1% o más de los pacientes tratados con clonazepam (rango de dosis comprendido entre 0,5 a 4 mg/día) y cuya incidencia fue mayor que en el grupo que recibió placebo fueron:

**Generales:** fatiga, reacciones alérgicas.

**Neurológicas:** somnolencia, mareos, coordinación alterada, ataxia, disartria.

**Psiquiátricas:** depresión, trastornos de memoria, nerviosismo, capacidad intelectual reducida, labilidad emocional, disminución de la libido.

**Respiratorias:** infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, rinitis, tos, faringitis, bronquitis.

**Gastrointestinales:** constipación, disminución del apetito, dolor abdominal.

**Genitourinarios:** frecuencia urinaria, infección del tracto urinario, dismenorrea, colpitis, eyaculación retardada, impotencia.

**Musculoesqueléticos:** mialgias.

**Trastornos de los mecanismos de resistencia:** influenza.

**Trastornos de la visión:** visión borrosa.

#### **Sobredosificación:**

**Experiencia en humanos:** los síntomas de la sobredosis de clonazepam, al igual que otros producidos por otros depresores del SNC, incluyen somnolencia, confusión, coma y disminución en los reflejos.

**Manejo de la sobredosis:** El tratamiento incluye el monitoreo de la respiración, el pulso y la presión sanguínea, medidas generales de soporte y lavado gástrico inmediato. Deben administrarse líquidos por vía intravenosa y mantener una vía aérea adecuada. La hipotensión puede combatirse mediante el uso de levarterenol o metaraminol. Se desconoce el valor de la diálisis.

El flumazenil, un antagonista específico del receptor de las benzodiazepinas, está indicado para la reversión completa o parcial de los efectos de la sedación, y puede usarse en situaciones donde se conoce o se sospecha una sobredosis con benzodiazepinas. Antes de la administración de flumazenil, deben instituirse las medidas necesarias para asegurar la vía de aire, la ventilación y el acceso intravenoso. El flumazenil es un coadyuvante y no un sustituto para el manejo apropiado de la sobredosis de benzodiazepinas. En los pacientes tratados con flumazenil debe monitorearse la sedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de las benzodiazepinas durante un período adecuado luego del tratamiento. Quien prescribe flumazenil debe tener en cuenta el riesgo de ataques asociados con el tratamiento con flumazenil, particularmente en usuarios a largo plazo de benzodiazepinas y en sobredosis con antidepresivos cíclicos. Antes de usarse, se debe consultar el prospecto de flumazenil, incluyendo "Contraindicaciones", "Advertencias" y "Precauciones".

El flumazenil no está indicado para pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto de las benzodiazepinas en dichos pacientes puede provocar crisis convulsivas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 /4658-7777

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

#### **Presentación:**

Envases conteniendo 10, 30 y 50 comprimidos: Venta al público

Envases conteniendo 250 y 500 comprimidos: Uso hospitalario

Conservar en lugar fresco y seco.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURAS INFERIORES A LOS 35° C.

Fecha última revisión: 17/05/2004

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 51.588

Director Técnico: Dr. Silvio L. Gaguine-Farmacéutico

## **soubeiran chobet s.r.l.**

Iberá 5055 - C1431AEI - Buenos Aires

ESPECIALIDADES MEDICINALES DESDE 1912